



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-0
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: info@dgk.org
Web: www.dgk.org

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystr. 8
D-10623 Berlin

Per E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Nachrichtlich :

Düsseldorf, den 05. November 2018
DGK_V2018_056 MACITENTAN Festbetragsgruppenbildung

**Stellungnahme zum Beschluss des G-BA vom 11.09.2018
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) der Festbetragsgruppenbildung
und Aktualisierung der Vergleichsgrößen der
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten,**

Gruppe1, in Stufe 2 nach §35 Absatz 1 SGB V

Inhaltsangabe

- 1. Einleitung**
- 2. Vorgeschichte**
- 3. Wissenschaftliche Evidenz**
- 4. ERA-Neuverordnungen in Deutschland 2017 und 2018**
- 5. Einschränkung der Therapiemöglichkeiten durch eine Festpreisregelung**
- 6. Zusammenfassung**
- 7. Literatur**
- 8. Autoren**

1. Einleitung

Die Autoren nehmen nachfolgend als Repräsentanten der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) Stellung zu dem am 11.09.2018 veröffentlichten G-BA-Beschluss zur Einführung einer Festbetragsgruppenbildung für Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA).

2. Vorgeschichte

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) äußert sich normalerweise nicht zu Fragen der Festbetragsgruppenbildung. Aufgrund der besonderen Brisanz und klinischen Relevanz hat sich die DGK jedoch dazu entschlossen, in diesem Fall eine Ausnahme zu machen. Dies wird insbesondere dadurch begründet, dass eine solche Regelung nicht der wissenschaftlichen Evidenz entspricht und erheblichen, negativen Einfluss auf die Patientenversorgung erwarten lässt, der sowohl die Patientensicherheit als auch den Behandlungserfolg im Kontext von Kombinationstherapien betrifft.

Zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie sind aus der Substanzgruppe der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) derzeit 3 Präparate zugelassen (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan). Selbstverständlich ist es im Gesundheitssystem grundsätzlich zu begrüßen, wenn sich eine Preissenkung kostspieliger Therapien erzielen lässt. Jedoch darf dies keinesfalls zu Lasten der Patientenversorgung geschehen, und diesbezügliche Entscheidungen müssen auf einer soliden und ausgewogenen Beurteilung anhand der wissenschaftlichen Evidenz basieren. Im konkreten Fall der Festbetragsregelung zu ERA ergeben sich klinisch relevante Besonderheiten, welche negativen Einfluss auf die Patientenversorgung erwarten lassen und die Behandler mit Sorge erfüllen, so dass diese fundierte Stellungnahme erforderlich wurde.

Der jetzt geplanten Festbetragsregelung zu ERA ging kürzlich eine Bewertung des Zusatznutzens für Macitentan voraus. In seinem Beschluss vom 06.04.2017 hatte der G-BA für Macitentan einen Zusatznutzen im Verhältnis zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ nicht anerkannt. Vorausgegangen war ein Bewertungsverfahren, in dem das *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) keinen Zusatznutzen für Macitentan gesehen hatte. Bereits diese Bewertung entsprach unserer Meinung nach nicht der vorhandenen Datenlage (s.u.) und entbehrte unseres Erachtens einer soliden Grundlage bzw. entsprach nicht dem aktuellen Sachstand. Wir hatten in dem damaligen Verfahren die aus unserer Sicht eindeutige Datenlage aufgezeigt und u.a. Fallzahlberechnungen vorgelegt, die zeigten, dass direkte Vergleichsstudien zwischen einzelnen ERA (wie vom IQWiG gefordert) bei seltenen Erkrankungen wie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) nicht durchführbar und somit realitätsfern sind. Es muss als irritierend wahrgenommen werden, dass der G-BA dann zu einer für uns nicht nachvollziehbaren Entscheidung kam, ohne die genannten Einwände zu berücksichtigen, zu widerlegen oder auch nur zu kommentieren. Gleichzeitig wurde die verfügbare wissenschaftliche Evidenz nicht ausreichend gewürdigt bzw. ignoriert. Es hätte uns sehr gefreut, wenn der G-BA den Weg zur Entscheidungsfindung in den tragenden Gründen ausführlicher dargestellt hätte, um den Beschluss auf eine breitere Basis zu stellen, die wissenschaftlich nachvollziehbar ist.

So fehlte uns der Bezug zur wissenschaftlichen Erörterung in der schriftlichen, wie auch der mündlichen Anhörung, so dass die wissenschaftliche Diskussion und Argumentation ins Leere lief. Dies ist aus unserer Sicht im Rahmen einer wissenschaftlich geführten Debatte und Entscheidungsfindung als unvollständiger Prozess zu werten und nicht akzeptabel.

Oggleich das Wirtschaftlichkeitsprinzip einen hohen Stellenwert in der Medizin haben muss, so ist es unsere Pflicht als Behandler, unseren Patienten die bestmögliche Behandlung zu ermöglichen. Entscheidungsgrundlage kann dabei ausschließlich die Berücksichtigung der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz sein. Aus diesem Grund weisen wir im Folgenden erneut nachdrücklich auf die zur Verfügung stehenden Daten und auf klinisch relevante Unterschiede zwischen den 3 verfügbaren ERA hin. Es dürfte unser gemeinsames Ansinnen sein, den betroffenen Patienten, die an einer nach wie vor potenziell tödlichen Erkrankung leiden, unter Berücksichtigung wirtschaftlicher Aspekte eine optimale, dem aktuellen Kenntnisstand entsprechende Therapie zu ermöglichen.

3. Wissenschaftliche Evidenz

Es gibt derzeit in Deutschland drei zugelassene ERA: Ambrisentan, Bosentan und Macitentan. Die Vorstellung, diese Substanzen seien als gleichwertig einzustufen, ist aufgrund der verfügbaren und u.a. hier dargestellten wissenschaftlichen Evidenz nicht haltbar.

Wir gehen davon aus, dass die beteiligten pharmazeutischen Unternehmen in ihren Stellungnahmen detailliert auf die pharmakologischen Unterschiede zwischen den Substanzen eingehen werden und beschränken uns an dieser Stelle auf eine kurze tabellarische Darstellung der klinisch relevanten Unterschiede:

Tab. Klinisch relevante Unterscheidungsmerkmale der einzelnen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Substanz	Interaktionen ¹	Lebertoxizität ²	Langzeitwirksamkeit in Kombination mit anderen PAH Medikamenten ³	Daten aus Langzeitstudien mit Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkten ⁴	Referenzen
Bosentan	+	+	-	-	[1-4]
Ambrisentan	-	-	+	+	[5, 6]
Macitentan	-	-	+	+	[7, 8]

¹Interaktionen: Hier handelt es sich um klinisch relevante Interaktionen mit anderen PAH-Medikamenten. Bosentan, ein Induktor der Cytochrom P450 3A4 Oxydase, senkt die Plasmaspiegel von Sildenafil und Tadalafil um ca. 50% [3, 4] und kann so die therapeutische Wirksamkeit dieser Medikamente entscheidend herabsetzen. Ambrisentan und Macitentan haben kein klinisch relevantes Interaktionspotential mit anderen PAH-Medikamenten [8, 9]. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die überzeugend in randomisierten, kontrollierten Studien [5, 7] gezeigte Überlegenheit von Kombinationstherapien aus PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Macitentan) von klinischer Relevanz für die betroffenen Patienten (s.u.).

²Hepatotoxizität: Das hepatotoxische Potential von Bosentan ist erheblich größer als das von Ambrisentan und Macitentan. In der COMPASS-2 Studie traten Erhöhungen der Aminotransferasen auf mehr als das 3-fache des Ausgangswertes unter Bosentan bei 21.8% der Patienten auf; gegenüber 6.4% unter Placebo [2]. In der SERAPHIN-Studie traten Transaminasenanstiege auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes unter Macitentan in der zugelassenen Dosis

von 10 mg pro Tag (3.4%) nicht häufiger auf als unter Placebo (4.5%) [7]. In den ARIES-1/2 Studien wurden bei keinem von 261 Patienten unter Ambrisentan erhöhte Transaminasen festgestellt. Auch in der AMBITION Langzeitstudie wurde nicht über Leberfunktionsstörungen unter Ambrisentan berichtet [5, 6].

^{3,4}Langzeitwirksamkeit in Kombination mit anderen PAH-Medikamenten: Für Ambrisentan und Macitentan konnte in klinischen Langzeitstudien nachgewiesen werden, dass die jeweiligen Substanzen in Kombination mit Phosphodiesterase-5 (PDE5) Hemmern das Auftreten von klinischen Verschlechterungsereignissen bzw. einem unzureichenden klinischen Ansprechen statistisch signifikant reduzieren konnten. Die Risikoreduktion betrug unter Ambrisentan 50% (HR 0.50; 95% CI 0.35-0.72; $p < 0.001$) und unter Macitentan 38% (HR bei vorbehandelten Patienten 0.62; 95% CI 0.43-0.89; $p = 0.009$) [5, 7]. Bosentan hingegen zeigte in der COMPASS-2 Studie keine signifikante Risikoreduktion (HR 0.83; 95% CI 0.58-1.19; $p = 0.2508$) [2]. Diese Daten sind von besonderer klinischer Bedeutung, da eine Kombination aus ERA und PDE5-Hemmern derzeit als Standardtherapie der PAH gilt, dessen Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt wurde. Dies deckt sich mit den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien [10, 11].

In diesem Zusammenhang muss auch die Beurteilung der Evidenzlage für die einzelnen ERA im Kontext von Kombinationstherapien in den Europäischen Leitlinien (ESC/ERS) für Ambrisentan (I-B), Macitentan (I-B) und Bosentan (IIb-C) genannt werden.

Zusammenfassend zeigen die o.g. Daten, dass Bosentan sowohl bezüglich Patientensicherheit als auch bezüglich Wirksamkeit schlechter abschneidet als die beiden anderen ERA. Die vom G-BA postulierte pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der drei Substanzen ist damit nicht gegeben.

4. ERA Neuverordnungen in Deutschland 2017 und 2018

Unter den verfügbaren ERA ist Macitentan in Deutschland mittlerweile die am häufigsten verordnete Substanz. Im COMPERA-Register betragen die Anteile für ERA Neuverordnungen zwischen dem 01.01.2017 und dem Stichtag 18.10.2018 für Macitentan 79,1%, für Ambrisentan 14,5% und für Bosentan 6,4% (inklusive generischer Präparate; COMPERA Register, unveröffentlichte Zahlen). Die Bevorzugung von Macitentan im Vergleich zu Ambrisentan unter den modernen ERA dürfte durch den niedrigeren Preis im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsstrategie begründet sein. Diese Zahlen verdeutlichen darüber hinaus jedoch insbesondere auch den Stellenwert, den die Mehrzahl der deutschen PH-Behandler aufgrund der Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit in jüngerer Zeit dem Bosentan einräumen.

5. Einschränkung der Therapiemöglichkeiten durch eine Festpreisregelung

Es besteht die Möglichkeit, dass sich die Hersteller von Ambrisentan und Macitentan im Falle einer Festpreisregelung entscheiden, diese Substanzen vom deutschen Markt zu nehmen. Aufgrund der oben beschriebenen Bedeutung von Ambrisentan und Macitentan und der Unterlegenheit von Bosentan gegenüber diesen beiden ERA würde eine solche Entscheidung die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit PAH in Deutschland erheblich verschlechtern, so dass die Krankenversorgung von betroffenen Patienten mit PAH gerade im Kontext von Kombinationstherapien empfindlich verschlechtert wäre. Dies beträfe sowohl die Patientensicherheit als auch die Wirksamkeit. Dies betrachten wir mit großer Sorge. Daher möchten wir unbedingt anregen, dass der G-BA das Gespräch mit diesen Herstellern sucht,

um zu einer für alle Parteien tragfähigen Lösung zu kommen, die – im Sinne der Patienten – verhindert, dass diese wertvollen Therapien zukünftig nicht mehr zur Verfügung stehen könnten.

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend bestehen innerhalb der Substanzklasse der ERA erhebliche, klinisch relevante Unterschiede zwischen Ambrisentan und Macitentan einerseits, und Bosentan andererseits. Mit dem Beschluss einer Festbetragsregelung für ERA durch den G-BA würden die verfügbaren ERA jedoch als gleichwertig betrachtet, was nicht der wissenschaftlichen Evidenz entspricht. Insbesondere würden hierdurch relevante klinische Daten ignoriert. Dies darf nicht durch die Forderung realitätsferner Vergleichsstudien konterkariert werden. Die damit verbundenen Einschränkungen der Patientenversorgung bis hin zur möglichen Marktrücknahme von Ambrisentan und Macitentan durch die Industrie sehen die Behandler mit großer Sorge. Daher hoffen wir mit dieser kritischen Stellungnahme eine sachliche und ergebnisoffene Diskussion anstoßen zu können, die am Ende zu einer tragfähigen Entscheidung im Sinne der Wirtschaftlichkeit, aber insbesondere auch im Sinne der Versorgung der betroffenen Patienten führt, für die wir gemeinsam die Verantwortung tragen.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Hugo A. Katus
Präsident
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Prof. Dr. Marius Hoepfer
Federführender Autor und Sprecher
Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie

Prof. Dr. Steffen Massberg
Vorsitzender
Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin

Prof. Dr. Stephan Rosenkranz
Autor und Sprecher
Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie

Prof. Dr. Bernd Nowak
Autor und Vorsitzender
Ausschuss Bewertungsverfahren
Ständiger Ausschuss
Qualität- / Leistungsbewertung in der Kardiologie

7. Literatur

1. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 896-903. DOI: [10.1056/NEJMoa012212](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212).
2. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al Hiti H, Meyer G, Hoepfer MM. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46(2): 405-413. DOI: [10.1183/13993003.02044-2014](https://doi.org/10.1183/13993003.02044-2014).
3. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 107-112. DOI: [10.1111/j.1365-2125.2005.02383.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02383.x).
4. Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, Dingemans J. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(1): 43-50. DOI: [10.1007/s00228-007-0408-z](https://doi.org/10.1007/s00228-007-0408-z).
5. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ, Investigators A. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 834-844. DOI: [10.1056/NEJMoa1413687](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687).
6. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117(23): 3010-3019. (CIRCULATIONAHA.107.742510 [pii]) DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510).
7. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G, Investigators S. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 809-818. DOI: [10.1056/NEJMoa1213917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917).
8. Sidharta PN, van Giersbergen PL, Wolzt M, Dingemans J. Investigation of mutual pharmacokinetic interactions between macitentan, a novel endothelin receptor antagonist, and sildenafil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(5): 1035-1042. DOI: [10.1111/bcp.12447](https://doi.org/10.1111/bcp.12447).
9. Hakamata A, Odagiri K, Miyakawa S, Irisawa H, Takeuchi K, Inui N, Tanaka S, Uchida S, Watanabe H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Sildenafil-Bosentan and Sildenafil-Ambrisentan Combination Therapies for Pulmonary Hypertension. *Clin Transl Sci* 2016; Feb;9(1):29-35. DOI: [10.1111/cts.12382](https://doi.org/10.1111/cts.12382).
10. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk-Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoepfer M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67-119. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317).
11. Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz H-J, Kähler C, Klose H, Leuchte H, Ulrich S, Olsson KM, Distler O, Rosenkranz S, Ghofrani HA. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018 Aug 25. pii: S0167-5273(18)34349-3. DOI: [10.1016/j.ijcard.2018.08.082](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.082).

8. Autoren

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. **(DGK)**

Prof. Marius Hoyer (Hannover) *federführend*

Prof. Stephan Rosenkranz (Köln)

Prof. Bernd Nowak (Frankfurt am Main)